

⑬日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54—41322

①Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 9/06

識別記号 ②日本分類  
30 C 52

庁内整理番号 ③公開 昭和54年(1979)4月2日  
7057—4C

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭軟膏基剤

⑯特 願 昭52—107092  
⑰出 願 昭52(1977)9月6日  
⑱発 明 者 田中文夫  
川崎市高津区野川381—7  
同 渋谷睦

東京都北区西が丘1—27—9  
⑲発 明 者 町川由起子  
横浜市鶴見区下末吉4—4—8  
⑳出 願 人 昭和薬品化工株式会社  
東京都中央区京橋一丁目16番5号  
㉑代 理 人 弁理士 中村稔 外4名

明 細 書

1. 発明の名称 軟 膏 基 剤

2. 特許請求の範囲

- (1) 下記の三成分即ち(a)流動パラフィン、(b)非流動性鉱油系ワックス及び(c)アキストリン脂肪酸エステルからなることを特徴とする安定な軟膏基剤。
- (2) 非流動性鉱油系ワックスがマイクロクリスタリンワックスである特許請求の範囲第1項に記載の安定な軟膏基剤。
- (3) 非流動性鉱油系ワックスがワセリンである特許請求の範囲第1項に記載の安定な軟膏基剤。
- (4) 流動パラフィンとマイクロクリスタリンワックスとの含量に対しアキストリン脂肪酸エステルが少くとも1重量%に加えられる特許請求の範囲第2項に記載の安定な軟膏基剤。
- (5) 流動パラフィンとワセリンとの含量に対しアキストリン脂肪酸エステルが少くとも2重量%に加えられる特許請求の範囲第3項に記載の安定な軟膏基剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は安定な油性の軟膏基剤に関する。  
近年の医薬用の軟膏は有効性が高く、しかも安全で、かつ官能的にもすぐれたものとなつてゐるが、その一因として軟膏を構成する軟膏基剤(以下基剤と略称することもある)の質的向上があげられ、新規な薬物の開発及び製剤技術の発達と相まつて軟膏は著しい進歩をとげたと云える。

軟膏には各種のものがあつて、それらを模式的に分類すれば下記のイ〜ハに大別できる。

- イ. 水溶性軟膏：水溶性の物質を分散媒とした親水性の基剤に分散質を添加した軟膏であつて「練り歯磨き」などがその例である。
- ロ. 乳剤性軟膏：水、油、および界面活性剤を基剤とし、乳化させて水中油型または油中水型のペースト状にしたもので、ベシニングクリームが前者、コールドクリームが後者の例である。これらを基剤とする軟膏は基剤の製造過程において主薬を加えられる。

油溶性軟膏：水に不溶性の油溶性物質を分散

媒とした薬剤であつて該薬剤は疎水性であり、これに主薬をはじめ他の分散質が添加される。

本発明の軟膏薬剤は上記イ～ハのうちハの範ちゅうに入る軟膏に適用されるものであるが尚、具体的にいえば流動パラフィン（以下流パラと略称）が主成分中に含まれる石油系の薬剤に應用されるものである。該石油系薬剤のもつ一般的特徴は下記のように要約される。

即ち該薬剤は長い歴史をもつ重要な薬剤であるがその理由としては石油系の物質は粘度、稠度、色調、又は化学組成などの物性を異にする数多くの種類が入手可能であり、しかもそれらの品質は品種ごとにはほとんど一定のものが得られるため、希求者は所望の種類を自由に、しかも品質上の心配なく入手し、目的の薬剤を調製し得ること；又、該薬剤は化学的、物理的に安定性が高く、配合される薬剤との相互作用も少いこと；及び患部に適用された際に生理的に不活性で、かつ生体側への薬剤の放出性が良いことなどがあげられる。これだけの長所を有する薬剤であるがしかしながら不

満な点がないわけではない。これを少しく詳細に説明すれば、以下の様である。

(1) 従来技術の石油系軟膏薬剤の欠点として挙げられる最も単純な軟膏薬剤の例は、流パラに対し常温で固型の石油系ワックス、例えばワセリン、マイクロクリスタリンワックス（以下マイクロWと略称）、固型パラフィン等を単独、または組合わせて加熱溶解せしめた薬剤である。該薬剤は外部環境温度（以下単に温度と略称）に対する稠度の変化が大きく、更に常態における該薬剤の組成は均質でなく、ワックスの結晶が単に流パラ中に分散しているにすぎず、ワセリンの処方量が少いほど短時間内に経時的な変化を生じ流パラの分離は避けられない。該分離の防止のためには次の(2)項に挙げられる従来技術の軟膏薬剤との折衷が行われるがたゞし完備を期しがたい。

(2) 流パラに10%前後の軟質無水ケイ酸ないしはその他の微粒子の粉体を加えて、ペースト状に成形して薬剤とする。該薬剤は温度に対する

稠度の変化が小さいなどの特徴をもつが、流パラの分離は例えば上記(1)項の従来技術の軟膏との折衷によつても避けられない。尚、該分離は稠度の低い場合に著しく、高い場合に少くなるが、それよりも重要なことは分散質の影響によつて患部における薬剤の放出性が抑制される点にあり、従つてこの軟膏薬剤も又必ずしも満足すべき薬剤ではない。

(3) 上記の(1)及び(2)項の従来技術の軟膏薬剤の欠点を改善するため流パラに低重合のポリエチレン又は高級脂肪酸のアルミニウム塩などを加え、150℃前後に加熱して溶解せしめたのちに急冷して得た薬剤が実用されている。代表的なものは簡者（ポリエチレン）の例であつてプラスナイベース（米国・スグイブ社製造の軟膏薬剤の商標名）と称され、全世界ですでに20年以上の使用実績がある。該薬剤は石油系薬剤のもつ前述の優れた特徴をほとんど満足するものであるが、唯一の欠点として、他の従来技術の石油系薬剤と同様に（その程度は僅かであるが）

流パラが僅かに分離することが避けられず、特に製造工程における熱管理が不完全な場合には著明な該分離を示すことがある。尚、該薬剤のポリエチレンは流パラの中に安定なマトリックスを作つて、流パラをペースト状に増粘しており、このマトリックスは60℃以上に加熱されたり機械的な力を加え続けられたりすると恒常性を失い、ポリエチレンは凝集し、流パラは完全に分離するという本質的な欠点を有する。それ故に加熱融解はもとより、熱時溶解の薬剤との配合、長時間を要する研和の工程などは禁忌である。

以上(1)～(3)における従来技術の軟膏薬剤に共通する欠点としてはこれを「分離」に要約することが出来る。

本発明者らは先に述べた石油系薬剤のもつ特徴を生かしながら尚かつ分離を全く生じない薬剤を得るため、流パラとマイクロWとの混合物の組成について研究した。即ち流パラとマイクロWとを加熱溶解後に冷却して得た薬剤は透明感のあるや

メ細いペースト状をなし外観的にも官能的にもすぐれた薬剤であるが、上文③に記したごとく稠度に対する稠度の変化が大きいことと、流パラの分離が避けられなかつたこととの欠点を示した。そこで本発明者らはこれらの対策のために上文③の軟膏基剤を応用したのであるが、軽質無水ケイ酸を添加すると稠度が高くなり分離は一応防止し得たが、逆に加量しても稠度の低下が少ないので、製造工程において不便であると判断された。次に本発明者らは上文③の技法のごとく熱時溶解したのち冷却し、室温にて安定な基剤を形成する物質を探索する研究を行った結果、該目的を達成する添加物質はアキストリン脂肪硬エステル（以下DFAと略称）（好ましくはカイハツ化学KKI商標名Rheopari KE）のみであることを発見し、本発明を完成した。

又マイクロWの代りにワセリンを使用しても本発明の特徴としての上記のDFAの添加により流パラとワセリンとの分離を起すことのない軟膏基剤を得ることができる。尚、マイクロWとワセリ

ンの化学的本質については、マイクロWとワセリンは共に石油から得られた非流動性炭化水素の混合物であるが、前者は微細結晶質の固型（柔軟な塊）であるのに対し、後者は半固型（ペースト状）の非晶質である。

流パラ対マイクロWの組成比及び流パラ対ワセリンの組成比を夫々3対1、2対1及び1対1とした場合の組成物から液状物質の分離防止を達成するためのDFAの最少添加率を測定して表-1の結果を得た。

表-1. 組成比とDFAの添加率

	軟膏の性状及びDFA添加率	流パラ：マイクロWの場合	流パラ：ワセリンの場合
A	半流動状の稠度を呈するための組成比	3 : 1	3 : 1
	分離防止目的を達成するために加えられるDFAの最少添加率 w/w%	2	6
B	半流動を示すほど柔らかくないが、軟膏としては多少柔らかいと判断される組成比	2 : 1	2 : 1
	分離防止目的を達成するために加えられるDFAの最少添加率 w/w%	1.5	4
C	軟膏としては多少硬いと判断される組成比	1 : 1	1 : 1
	分離防止目的を達成するために加えられるDFAの最少添加率 w/w%	1	2

流パラ、DFAおよびマイクロWの混合物において稠度は主として流パラとマイクロWとの配合比で決まり組成物中のマイクロWは「粘り」を与える役目をもつ。表-1の結果から、本発明によるDFA添加は分離防止の目的をもつて使用されるが例えば20℃で半流動状であるところの流パラ：マイクロW=3：1の場合についてはDFAの該目的のための添加率として2%が必要であり、同様に20℃で軟膏様の稠度となる流パラ：マイクロW=1：1の場合については1%の添加で該目的を達成し得ることが判る。

マイクロWの代りにワセリンを用いた場合にも本発明が応用され得るものであつてワセリン使用時のDFAの添加効果はマイクロW使用時のDFA添加効果ほど著大ではないがたとしワセリンの場合にも又DFAの添加により分離防止を達成し得る。表-1から流パラとワセリンとの3：1の混合物は20℃で半流動状であり、この場合の分離防止のために加えられるDFAは3%以下では効果なく、少くとも6%以上の添加が必要であつて、

表-2: 分離した液状物質の量 (mg)

基剤試料		期間	0時	10時間	24時間	10日	計
A	DFAを含む(本発明)		0	0	0	0	0
	を含まない(対照)		0	0.5	0.3	0.5	1.3
B	DFAを含む(本発明)		0	0	0	0	0
	を含まない(対照)		0	0.3	0.3	0.5	1.0
C	DFAを含む(本発明)		0	0	0	0	0
	を含まない(対照)		0	0.2	0.2	0.3	0.7

20%で軟膏のような稠度となるころの流パラ、ワセリンとの1:1の混合物については2%の添加が該目的達成のために必要であることが理解される。

本発明によるDFA添加効果(即ち軟膏基剤組成物からの液状物質分離の防止効果)は次のようにして証明された。即ち表-1に示された流パラ、マイクロW及びDFAの組成物のA、B並びにCの3種試料と夫々の対照物(DFA不含)とについて各試料を容量50mlのピーカーにとり、スパーテルで中心部を円錐状にかきとり、ピーカー内に凹部(円錐状の空所)を形成させ、この円錐の頂端がピーカーの底部に達し、円錐の他端がピーカーの上縁付近に達するようにし、37℃の恒温器中に一定期間放置した後温時ピーカーを傾け、分離して上記の凹部に溜った液状物質を時計皿に流し取り、その重量を量り、表-2に示す結果を得た。

本発明の基剤の特徴は以下に要約される。

- (1) 流パラ、マイクロWのごとき化学的に安定でかつ生體的に不活性な物質を基本とする。
- (2) 軟膏基剤のままの場合、又は数%以下の薬剤を加えた軟膏の場合、ないしは適宜粉体を加えてペースト剤を製した場合など、いずれの場合にも強度に対する安定性は高く通常、医薬品の保存される状態においては分離は生じない。
- (3) 軟膏基剤の組成が流パラ、マイクロWおよびDFAの三成分という単純なものであり、流パ

ラを増量しマイクロWを減量すれば稠度は低下し、その逆を行えば稠度が上がりかつ「ねばり気」が出、DFAを増量すれば固さが増すので任意の配合比を選び所望の軟膏基剤を得ることが可能である。

- (4) 軟膏基剤の上記の三成分は、これらを100℃に加温して攪拌溶解せしめたのち室温に冷却するだけで基剤と成すことができるので熱管理が容易であり、かつ、加温-溶解-冷却-凝固は可逆的である。従つて基剤の無菌化が可能である。
- (5) 配合される薬剤との相互作用がなく、薬剤の放出性もよいので軟膏から生体膜への薬剤の放出性がよい。
- (6) 基剤の成分が単純であり、熱管理も簡単、製造設備も簡素であるのでコストも低廉であり、従来設備をそのまま使用することができる。

本発明の軟膏基剤の利用面として次の二点が挙げられる。

- (a) 本発明で得られた基剤は、従来より用いら

れていた疎水性の石油系基剤を使用する軟膏に対して応用され、例えば合成副腎皮質ステロイド軟膏、加熱滅菌を要する取軟膏の基剤に応用されることができ。

- (b) 稠度の低い基剤が容易に得られ、該基剤は練合或は研和などの機械的操作によつても恒常性が害われなければなりでなく融解性、けいそう土、セラテン、CMCナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムまたはデキストリンなどとの配合が難くないため、これらの粉体(粘着性粉体)を単独でないしは2種以上を組合わせて40~50%となるように練和したペーストはこれに対し抗生物質、殺菌剤、解熱剤ないしは各種ホルモンを配合することにより、用時口腔内粘膜上に貼布し粘着せしめるいわゆる口腔用ペースト剤として応用されることができ。

次に実施例により本発明の態様を説明するが該実施例は単なる例示であつて本発明を限定するものではない。

## 実施例 1

流パラ（國産化学KK製、比重0.835以上）1.5gにDFA30g及びマイクロW（米国・ソニー・ネバーン社製）1.0gを加えて100℃の蒸気浴で撹拌しながら加熱し全質均等に溶解した後、ポアサイズ3μのフィルターで濾過し室温に冷却する。冷却の過程で適当な容器に分注し軟膏基剤として使用するか又はこれを市販に供する。

## 実施例 2

流パラ（実施例1に使用されたものと同じ）1.0gにDFA40g及びワセリン（日本薬局方）1.0gを加え、100℃の蒸気浴で撹拌しながら加熱し、以下は実施例1と同様に処理し、軟膏剤の基剤として使用するか又はこれを市販に供する。

本発明の関連事項を以下の通りに記載する。

1. 流動パラフィン及び非流動性脂肪系ワックスの混合物に対し少割合のデキストリン脂肪酸エステルを加え、約100℃の温度の下に全質均等に溶解させた後に冷却して得ることを特徴とする安定な軟膏基剤の製法。